

Trabalho de Conclusão de Curso

INFLUÊNCIA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE POLYGALA PANICULATA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL INDUZIDA EM RATOS

Camila Rodrigues de Souza

**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

Camila Rodrigues de Souza

**INFLUÊNCIA DO EXTRATO HIDROALCOOLICO DE
POLYGALA PANICULATA COMO COADJUVANTE NO
TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL
INDUZIDA EM RATOS**

Trabalho apresentado à
Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito para a conclusão do Curso
de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Florianópolis

2015

Camila Rodrigues de Souza

**INFLUÊNCIA DO EXTRATO HIDROALCOOLICO DE
POLYGALA PANICULATA COMO COADJUVANTE NO
TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL
INDUZIDA EM RATOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Cirurgiã-Dentista, e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia.

Florianópolis, 27 de maio de 2015.

Banca Examinadora:

Prof^o. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Isis Carvalho Encarnação

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a. Etienne De Andrade Munhoz

Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus
pais e irmão, que são a razão e a base
de todas as minhas conquistas e especialmente
à minha querida avó que me acompanha em
cada passo, inspira minha vida e
ilumina meus dias.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à todos que ajudaram direta ou indiretamente na elaboração, execução e apresentação deste trabalho:

- Ao Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho, orientador deste trabalho pela paciência, dedicação, disponibilidade e engajamento durante todas as fases de execução do mesmo
- Aos meus colegas de curso, Gustavo Barreto de Oliveira, Raí Heidenreich, Ana Beatriz Khoury e Julia Pereira que participaram da parte laboratorial do trabalho.
- À doutoranda de implantodontia da UFSC Isis Carvalho Encarnação que auxiliou e liderou a realização da parte laboratorial da pesquisa.
- Ao professor Adair que disponibilizou o laboratório para a realização dos procedimentos.
- À todos meus familiares pelo apoio incondicional.

“Todo amor guarda o segredo da vida.”
Pedro C. Freitas

RESUMO

A doença periodontal é uma doença inflamatória, caracterizada por uma infecção bacteriana crônica presente nas estruturas de suporte dos dentes e que se não tratada leva a perda dental. Sua principal característica é a perda de adesão epitelial e das fibras colágenas do tecido conjuntivo ao dente, originando a bolsa periodontal e a perda óssea, que pode ser tratada por abordagens não-cirúrgicas e cirúrgicas e também com auxílio de fármacos anti-infecciosos, anti-inflamatórios e também fitoterápicos. O objetivo deste trabalho é estudar a efetividade do extrato da planta *Polygala Paniculata*, com atividade anti-inflamatória já comprovada, como coadjuvante no tratamento da doença periodontal induzida em ratos. A indução da doença periodontal foi feita através de uma ligadura, adaptada no segundo molar dos maxilares de 32 ratos machos da raça Wistar, que permaneceu durante um período de 7 dias. Decorrido este período os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos e cada grupo recebeu via oral, duas vezes ao dia, durante sete dias o tratamento com extrato da planta *Polygala Paniculata*, começando já no dia anterior à cirurgia. No grupo 1 foi administrado o extrato na dose de 10 mg/kg, no grupo 2, 1 mg/kg, no grupo 3; 0,1 mg/kg, no grupo 4, 10% do seu peso em salina. O grupo 5 constituiu-se no grupo controle. As amostras dos maxilares colhidas foram radiografadas bilateralmente, e as medições das perdas ósseas foram avaliadas pelo programa Image J. Os resultados foram submetidos à Análise de Variância de duas vias (ANOVA two way), com nível de significância de 5%. Os resultados obtidos demonstraram que houve uma redução na perda óssea na face distal

quando o extrato de *Polygala Paniculata* foi administrado na concentração de 0,1mg/Kg e nas faces mesiais e distais com a concentração de 1 mg/Kg. Pode-se concluir que o extrato da *P. Paniculata* atuou positivamente no reparo ósseo nos dentes com doença periodontal induzida, sugerindo que o mesmo pode ser um adjuvante no tratamento desta doença, provavelmente pelo seu efeito anti-inflamatório em inflamações na cavidade oral.

Palavras-chave: *Polygala Paniculata*; Extrato de plantas; Fitoterápicos; Doença Periodontal.

ABSTRACT

Periodontal disease is an inflammatory disease characterized by a chronic bacterial infection, present on the supporting structures of the tooth and which if left untreated leads to tooth loss. Its main feature is the loss of epithelial fibers insertion to the teeth, the periodontal pocket causing bone loss, that may be treated in many ways, such as by administration of anti-infective, anti-inflammatory drugs as well as herbal medicines. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of *Polygala paniculata* plant extract, with anti-inflammatory activity has already been proved, in the treatment of periodontal disease induced in rats. The induction of periodontal disease was made through ligation adapted to the second molars of 32 male Wistar rats, which remained for a period of 7 days. After this period, those animals were randomly divided into 4 groups and each group received orally two times a day for seven days treatment with *Polygala paniculata* plant extract, starting the day before surgery. Group 1 was administered the extract at a dose of 10 mg / kg, in group 2, 1 mg / kg group 3; 0.1 mg / kg, Group 4, 10% of their weight in saline. Group 5 consisted in control group. Samples of harvested jaws were x-rayed bilaterally, and measurements of bone loss were evaluated by Image J program. The results were submitted to ANOVA two-way (two-way ANOVA), with 5% significance level. The results showed that there was a significant reduction of bone loss on the distal side when the *Polygala paniculata* extract was administered at a concentration of 0.1 mg / kg and the mesial and distal sides with a concentration of 1 mg / kg. It can be concluded that *P. paniculata* extract reduced the bone loss in the teeth, induced by periodontal disease, suggesting that the extract of this plant can act to prevent bone loss probably

due to its anti-inflammatory effect on inflammation in oral cavity.

Keywords: Polygala paniculata; Periodontitis; Bone loss.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Seringa utilizada no método da gavagem.....	18
--	----

Figura 2: Método de execução da gavagem.....	18
---	----

Figura 3: Etapas de indução da doença periodontal.....	19
---	----

Figura 4: Imagem radiográfica da maxila após tratamento.....	20
---	----

Figura 5: Efeitos induzidos pelo tratamento (7 dias) com diferentes concentrações de <i>P. paniculata</i> , na face mesial.....	28
---	----

Figura 6: Efeitos induzidos pelo tratamento (7 dias) com diferentes concentrações de <i>P. paniculata</i> , na face distal.....	29
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Interleucina1	IL-1
Interleucina10.....	IL-10
Fator de necrose tumoral alfa	TNF alfa
Prostaglandina E2.....	PG- E2
Metaloproteinases.....	MMPs
Organização Mundial da saúde.....	OMS
Fator de crescimento Beta.....	TGF- β
Inibidores de Metaloproteinases.....	TIMP
Ácido	
Desoxirribonucleico.....	DNA
Fator Nuclear Kappa-beta.....	NF-kB
Lipopolisacarídeos.....	LPS
Receptores	
Toll.....	TLR
Interleucina1 beta	IL-1B
Ativador de Proteína 1.....	AP-1

Proteína p38.....	P38
Receptor N-metil-D-aspartato.....	NMDA
Raspagem e alisamento radicular.....	RAR
Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.....	COBEA
Comitê de Ética no Uso de Animais.....	CEUA

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	20
	2.1 Objetivo Geral.....	20
	2.2 Objetivos Específicos.....	20
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	21
	a. Animais	21
	b. Drogas administradas	22
	c. Grupos de estudo.....	23
	d. Indução da doença periodontal.....	24
	e. Coleta das amostras.....	26
	f. Processamento radiográfico	26
	g. Análise radiográfica e tabulação de dados	27
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	29
5	RESULTADOS.....	41
6	DISCUSSÃO.....	44
7	CONCLUSÃO.....	49
8	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é caracterizada por infecções localizadas que envolvem os tecidos de suporte dos dentes e as estruturas que compõem o periodonto: gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar (BASCONES-MARTINEZ et al., 2011, ALBUQUERQUE et al., 2011). A reincidente colonização bacteriana de sítios como a margem gengival, onde a força de cisalhamento é baixa, normalmente em associação com acúmulo de placa bacteriana e com má higiene, leva a inflamação do epitélio do tecido gengival adjacente, caracterizando a gengivite (BONTA, 1985) que sob determinadas condições progredirá à periodontite provocando a destruição do tecido conjuntivo do aparato de inserção do dente acompanhada pela migração apical do tecido e eventual perda dental (LISTGARTEN, 1986; BASCONES-MARTINEZ et al., 2011).

A prevalência da doença periodontal aumenta com a idade (GROSSI et al., 1994; BROWN, 1996; OLIVER, 1998) e levando-se em consideração que a expectativa de vida das

peças está aumentando e se tem conseguido maior permanência dos dentes em boca ao longo da vida, o número de pessoas que desenvolverão doença periodontal crescerá nas próximas décadas (OLIVER, 1998).

A primeira manifestação clínica da doença periodontal é o aparecimento de bolsas periodontais, que oferecem um nicho favorável para a colonização bacteriana. Ela pode ser diagnosticada por exame clínico com sonda periodontal para determinar profundidade de sulco ou bolsa, em combinação com exames imaginológicos, mas também podem ser usadas técnicas de microbiologia para uma análise exata dos agentes infecciosos (BASCONES-MARTINEZ et al., 2011).

Os processos inflamatórios e imunológicos agem nos tecidos gengivais para proteger contra o ataque microbiano e impedem os microrganismos de se disseminarem ou invadirem os tecidos. Em alguns casos, essas reações de defesa do hospedeiro podem ser prejudiciais porque também são passíveis de danificar as células e estruturas vizinhas do tecido conjuntivo. Além disso, as reações inflamatórias e imunológicas cuja extensão

alcança níveis mais profundos do tecido conjuntivo, além da base do sulco, podem envolver o osso alveolar nesse processo destrutivo. Assim, tais processos defensivos podem, paradoxalmente, responder pela maior parte da lesão tecidual observada na gengivite e na periodontite (CARRANZA, 2007).

Embora as reações inflamatórias e imunológicas no periodonto possam parecer semelhantes às observadas em outras partes do corpo, há diferenças significantes. Isto ocorre, em parte, devido a uma consequência da anatomia do periodonto, ou seja, a permeabilidade característica do epitélio juncional que resulta em um processo notavelmente dinâmico envolvendo células e fluidos, preservando durante todo o tempo a integridade epitelial através da interface tecido duro e tecido mole. (CARRANZA, 2007; XIUCHUN, et al., 2013). Além disso, os processos inflamatórios e imunológicos nos tecidos periodontais não representam respostas a uma espécie microbiana simplesmente, mas a um grande número de microrganismos e seus produtos, agindo durante um período de tempo relativamente longo. As bolsas periodontais podem conter mais de 400 espécies diferentes de

microrganismos, cada uma apresentando potenciais diferentes para a indução de doença, as quais vão variar de acordo com o meio e o estágio de colonização do biofilme bacteriano (MOORE, 1994).

A periodontite pode ser classificada em crônica e agressiva. A última refere-se a um quadro menos comum que afeta pacientes jovens, sendo mais agressiva e inconsistente com a quantidade de placa. A primeira é dita induzida por placa bacteriana com progressão condizente com a resposta do hospedeiro a esta placa, é a mais prevalente no mundo e acomete principalmente a população adulta (LINDHE et al., 2010).

As terapias de tratamento das doenças periodontais compreendem-se em abordagens cirúrgica e não-cirúrgica de controle da infecção, assim como terapia sistemática de controle (LINDHE; NYMAN, 1984; KALDAHL et al., 1996). Baseiam-se principalmente na remoção e ou eliminação e controle rigoroso da placa bacteriana. Neste sentido, a colaboração do paciente executando todos os procedimentos de controle da placa através da escovação e uso do fio dental é de fundamental

importância. Consultas de manutenção periódica através de assistência profissional, com frequência a ser determinada dependendo da capacidade do paciente em manter uma higiene oral adequada são fundamentais (LINDHE et al., 2010).

Dentre as terapias não cirúrgicas, a combinação de raspagem supra e sub-gengival juntamente com instruções de higiene oral é a terapia mais efetiva para erradicar a infecção periodontal e controlar a inflamação gengival (COBB, 1996; TIMMERMAN, WEIJDEN, 2002; TUNKEL, HEINECKE, FLEMMIG, 2002), entretanto a terapia mecânica sozinha pode não ser efetiva em eliminar a bactéria patogênica, que está frequentemente inserida nos tecidos moles e duros onde os instrumentais não conseguem acessar, e tampouco a doença em si. (ADRIAENS et al., 1988).

Considerando estas limitações, métodos conjuntos que visam a eliminação dos patógenos periodontais e ou da doença, vem sendo investigados, como a utilização de agentes antibacterianos que normalmente envolvem monoterapia baseada em B-lactamatos incluindo amoxicilina com ou sem ácido clavulânico,

metronidazol, tetraciclina (doxyciclina), clindamicina e ciprofloxacina (LISTGARTEN, LINDHE; 1979; WINKELHOFF, RAMS, SLOTS, 2000; GOLUB et al., 2001; HELLDEN).

Atualmente é reconhecido que apesar da organização e proliferação bacteriana no biofilme dental ser a iniciadora da doença periodontal, a resposta imune mediada por células e pelo hospedeiro no tecido gengival é responsável pela destruição dos tecidos periodontais profundos. Está claro que a ação das enzimas e mediadores derivados do hospedeiro, como: matriz metaloproteases (MMPS), citocinas e prostaglandinas (PGE2) provocam uma resposta imune desproporcional à patogenicidade da placa bacteriana, levando à destruição do periodonto (LOE,1983).

Esta mudança no paradigma da resposta do hospedeiro levou ao desenvolvimento de terapias moduladoras do hospedeiro que podem melhorar os resultados terapêuticos, diminuir a progressão da doença, permitir um manejo mais previsível do paciente e possivelmente até trabalhar como agentes preventivos à periodontite (THOMSON, 2001). Terapias moduladoras do hospedeiro incluem agentes anti-inflamatórios

não-esteroidais pela inibição de prostaglandinas (OFFENBACHER et al., 1989; HEASMAN, SEYMOUR, 1990; HEASMAN et al., 1993; HOLZHAUSEN et al., 2005), e bifosfonatos sistêmicos que modulam a função dos osteoclastos (SHOJI, SHINODA, 1995; MYOUNG, CHOUNG, 2001; DURATE et al., 2005).

Levando-se em consideração a terapêutica medicamentosa que tenta conter a inflamação do periodonto, podemos pensar ainda nos agentes fitoterápicos que cada vez mais ganham espaço e notoriedade tanto pelas autoridades quanto pela população (RATES, 2001), observa-se também a crescente aceitação da fitoterapia por profissionais da saúde da atenção básica além do aumento do uso pela sociedade (HOMAR, 2005). Inegavelmente, as plantas medicinais e os fitoterápicos apresentam papel de destaque na terapêutica: segundo a OMS (1991) cerca de 25% dos medicamentos prescritos mundialmente são de origem vegetal.

Ao contrário de algumas outras doenças infecciosas que não têm paralelos em outras espécies que não o homem, a periodontite é bem conhecida no reino animal. Em várias espécies

suscetíveis têm sido descritas alterações periodontais, incluindo: camundongos, ratos, hamsters, gatos, cães, lobos, raposas, ovelhas, cavalos, e diversos primatas não humanídeos (McARTHUR et al., 1989). Os primatas podem parecer o melhor modelo para estudo da doença devido à sua estreita relação com o homem. No entanto, as grandes despesas relacionadas com estudos em primatas excluem esses animais de experimentos de grande escala. O rato (*Rattus norvegicus*) é um animal comumente usado em estudos experimentais sobre a periodontite (PAGE et al., 1982) e comparados com primatas os ratos têm diversas vantagens evidentes: necessitam de menos apoio financeiro, são de mais fácil manuseio, podem ser criados sob condições livre de germes (KLAUSEN, 1987).

Considerando todos os pontos apresentados até aqui, este trabalho consiste em avaliar a influência da administração do extrato de *Polygala Paniculata* como tratamento coadjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) na recuperação tecidual.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar se a administração do extrato de *Polygala Paniculata* pode influenciar positivamente o tratamento da doença periodontal induzida em ratos.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se a administração do extrato de *Polygala Paniculata* durante 7 dias repercutiu positivamente na recuperação do periodonto doas animais nos quais a doença periodontal foi induzida.

- Quantificar através de radiografias periapicais a extensão da perda óssea na doença periodontal induzida em ratos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos feitos neste experimento foram conduzidos de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Sendo previamente aprovado no Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Catarina (Protocolo nº PP00745) e fez parte de um projeto maior, desenvolvido no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

a. Animais

Foram utilizados 35 ratos Wistar (*Novergicus albinus*), machos, com aproximadamente três meses e peso médio de 350 gramas, provenientes do biotério central da Universidade Federal de Santa Catarina. Os animais foram mantidos em caixas apropriadas em ambiente com temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), ciclo claro/escuro de 12h, (luz após as 7:00 horas) e com livre acesso à água e comida

b. Drogas administradas

Cada grupo iniciou a administração do extrato hidroalcoólico de *Polygala Paniculata*, ou de salina, um dia antes da cirurgia de remoção de ligadura e da raspagem e alisamento radicular. A partir desse dia, os ratos receberam durante 7 dias duas doses do extrato diariamente, uma às 8:00 horas e outra às 17:00 horas.

O extrato foi diluído em solução salina de acordo com as doses que foram utilizadas 0,1; 1,0 e 10mg/kg e administrado por via oral através do método da gavagem em doses equivalentes a 10% do peso do animal. Para o manejo da gavagem foi utilizada uma seringa plástica de insulina de 1mL e a ponta de uma seringa Lüer (fig. 1 e 2).



Figura 1 Seringa utilizada no método gavagem. (A) Seringa plástica de insulina.

(B) Ponta d seringa Luer. (C) Conjunto de seringa com ponta para a gavagem

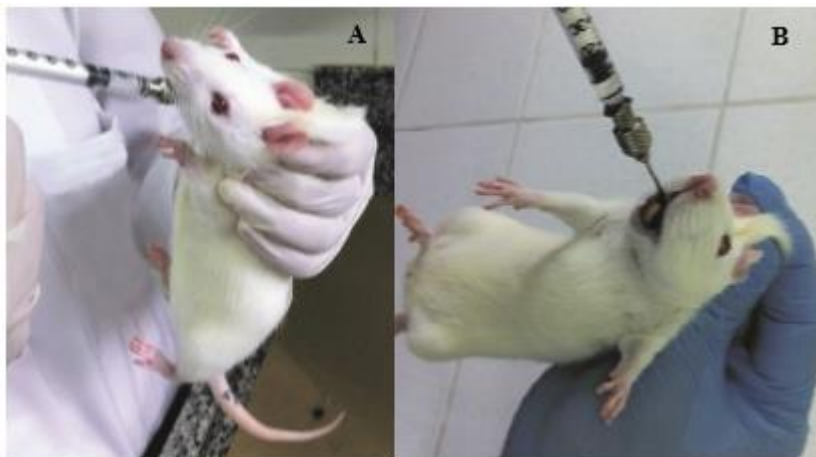


Figura 2 Execução do método de gavagem (A) e (B)

c. Grupos de estudo

Os animais foram separados aleatoriamente em 5 grupos, sendo 1 grupo com 3 animais (Grupo Naive, onde não foi realizada nenhuma intervenção) e 4 grupos com 8 animais de acordo com a concentração do extrato a ser preparado: Grupo 1 – extrato de 10mg/kg; Grupo 2 – extrato de 1mg/kg; Grupo 3 – extrato de 0,1 mg/kg; Grupo 4 – salina. O grupo 4 foi usado como grupo controle no qual foi feita a indução da doença periodontal e nenhuma outra intervenção. Cada grupo foi analisado por um período de 7 dias.

d. Indução da doença periodontal

Os animais da amostra na sua totalidade foram previamente anestesiados com injeção intraperitoneal composta de 90mg/Kg por peso corporal de cloridrato de ketamina e 20mg/Kg por peso corporal de cloridrato de xilazina. A indução da doença periodontal foi obtida através da introdução de ligadura de fio de algodão 10, no fundo do sulco gengival, do segundo molar direito superior de cada rato.

Após a certificação do sucesso da anestesia, o animal foi deitado sobre a mesa de trabalho e com o auxílio de uma sonda periodontal foi realizada uma luxação, pela repetição de movimentos antero-posteriores, nas faces mesial e distal do segundo molar superior direito para dar espaço ao fio de ligadura. Depois de perceber a mobilidade deste dente, introduziu-se o fio na distal e então na mesial com a ajuda de uma pinça Kelly curva ou hemostática e após estabilizado deu-se dois nós na face vestibular do dente para garantir que o fio não fosse acidentalmente removido devido aos movimentos naturais do animal, possibilitando assim o sucesso da ligadura durante o período desejado.

O fio foi mantido por sete dias, promovendo o estabelecimento da doença periodontal devido à agressão ao espaço biológico, determinada pela ligadura, que favoreceu a proliferação bacteriana, desencadeando a reação inflamatória do periodonto e a doença periodontal.

Após sete dias os animais foram novamente anestesiados e a ligadura foi removida do meio intra-sulcular com o auxílio de uma sonda periodontal e logo em seguida fez-se uma raspagem periodontal

com curetas Hu-friedy 1 e 2, para facilitar a atuação do fármaco. O procedimento foi realizado nas faces palatal e vestibular do dente acometido pela doença periodontal, seguindo a direção disto-mesial numa sequência de 10 vezes cada lado (fig. 3).

Um dia antes da cirurgia de remoção da ligadura foi iniciada a administração do extrato hidroalcoólico de *Polygala Paniculata*.

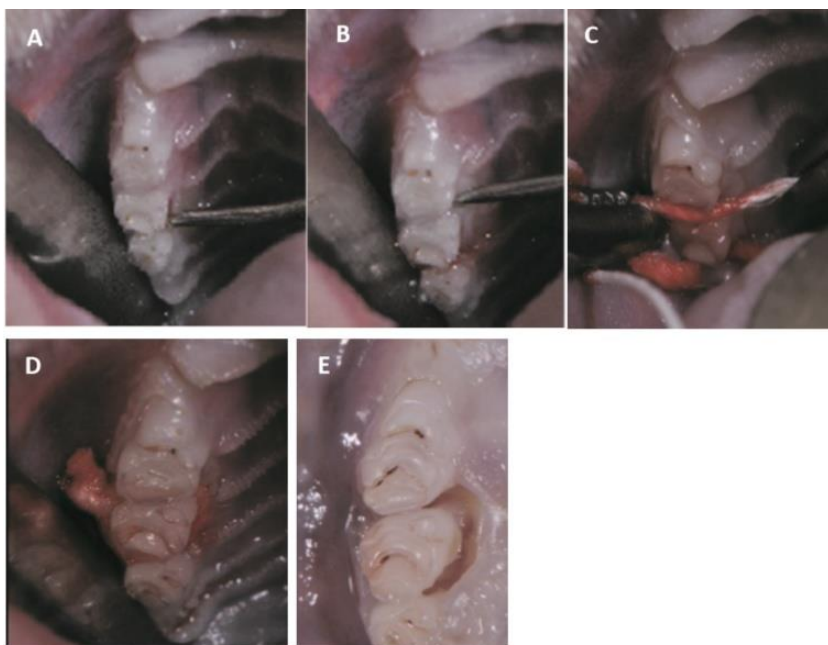


Figura 3 Etapas da indução da doença periodontal em ratos Wistar. Luxação do segundo molar superior direito por abordagem da face distal (A) e mesial (B). Após obtida a mobilidade dental, o fio de algodão foi inserido passando pelas faces distal e mesial (C) e fixado com dois nós posicionados supragengivalmente (D). Após remoção do fio (E)

e. Coleta das amostras

Após 7 dias de tratamento, os animais foram sacrificados com overdose de hidrato de cloral a 7%, administrado por via intramuscular, posteriormente com o auxílio de uma tesoura foi feito o corte dos tecidos ósseo e cartilaginoso da maxila eliminando qualquer porção que pudesse interferir na qualidade da imagem radiográfica, as amostras foram mantidas em paraformaldeído 10% por 48 horas e posteriormente em álcool 70% até o momento da tomada radiográfica.

f. Processamento radiográfico

A tomada radiográfica foi realizada de forma padronizada em ambos os lados. Para que a amostra ficasse na posição desejada foi desenvolvido um batente em cera 7, de forma trapezoidal, para fixação da peça sem alteração do ângulo da tomada. Manteve-se uma distância do cabeçote do aparelho à peça de 30 milímetros e foi utilizada a técnica da bisettriz com tempo de exposição de 0,3 segundos. Para o processamento das radiografias, foram utilizados revelador e fixador concentrado, e tempo de revelação e fixação de 40 e 60 segundos respectivamente e a secagem feita em secadora apropriada. Após o encartelamento das radiografias, foram realizadas as fotografias com câmera digital e na sequência análise computacional (fig. 4).

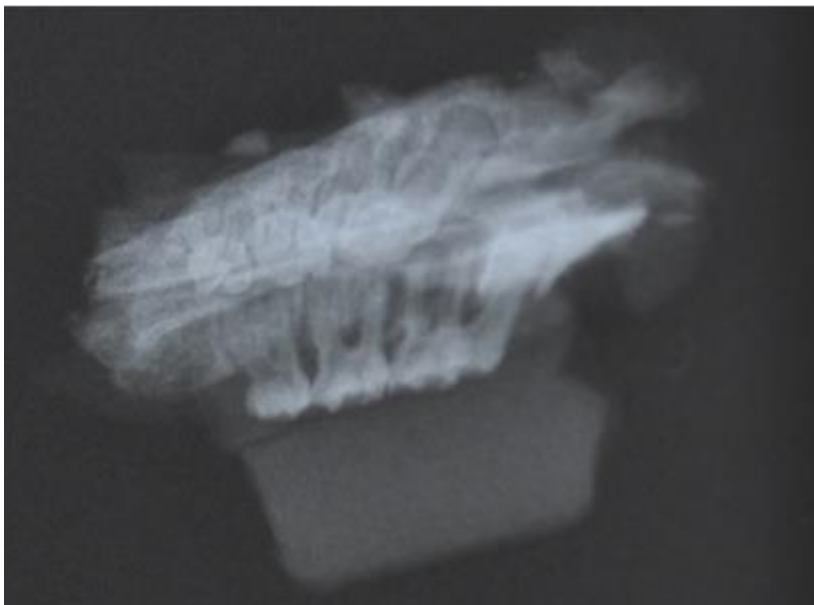


Figura 4. Imagem radiográfica de maxila pós-tratamento, utilizada para mensuração da perda óssea mesial e distal do segundo molar superior direito.

g. Análise radiográfica e tabulação de dados

As radiografias foram fotografadas para que fosse possível a análise no computador. As medições da perda óssea foram conseguidas com o auxílio do software Image J (National Institute of Mental Health, Maryland, USA). A mensuração da perda óssea de cada radiografia feita nas faces mesial e distal do segundo molar foi repetida 2 vezes pelo mesmo examinador, em dias diferentes, para diminuir a variação dos

dados. Foi medida a extensão óssea no lado controle(esquerdo) e no lado operado(direito) e a subtração das medidas foi tida como resultado. Os resultados foram tabulados e submetidos ao teste de Análise de Variância de duas vias (ANOVA two-way), com nível de significância de 5%.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A doença periodontal pode ser definida como uma desordem nas estruturas de suporte dos dentes, incluindo a gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar (LINDHE et al., 2010). O conceito atual sobre a etiologia da doença periodontal considera três grupos de fatores que determinam a ocorrência da doença periodontal: um hospedeiro susceptível, a presença de espécies patogênicas, e a ausência das chamadas "bactérias benéficas" (WOLFF et al., 1994). É geralmente aceito que o biofilme oral em associação com bactérias anaeróbias é o principal fator etiológico na doença periodontal (KESIC et al., 2008).

A placa bacteriana acumula-se na boca em lugares como a margem gengival, onde a força de cisalhamento é pequena (BROWN, 1996). A colonização crônica desses lugares, geralmente associada à má higienização, leva a inflamação do tecido gengival adjacente, dando origem à gengivite. A gengivite crônica vem sendo associada com mudanças qualitativas e quantitativas da microbiota subgengival. (BONTA et al, 1985; CHRISTERSSON, et al, 1992).

Não foi identificado um agente etiológico isolado; em vez disso, grupos e combinações específicas de bactérias incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythensis* têm sido fortemente associadas com a patologia (LOESCHE, GROSSMAN, 2001; DONLEY, et al., 2004). Emergentes pesquisas agora relatam tanto a genética quanto fatores imunológicos do hospedeiro como sendo importantes na susceptibilidade à doença

(DONLEY, et al., 2004; HART, et al., 2004), o que demonstra ainda mais a natureza complexa desta condição.

Um sulco gengival saudável tem uma flora determinada por proporções iguais de cocos Gram (+), especialmente *Streptococcus sp.*, e *Actinomyces sp.* Depois do amadurecimento da placa, instaura-se uma flora que consiste de microrganismos anaeróbios facultativos, espiroquetas e bastonetes imóveis. As proporções de organismos anaeróbicos Gram (-) e móveis aumentam significativamente de acordo com o aumento da gravidade da doença (KESIC et al., 2008). A alta especificidade e diferentes níveis de patogenicidade dos microrganismos que fazem parte das periodontopatias configuram um quadro onde a análise qualitativa do biofilme é de fundamental importância para o entendimento do processo infeccioso, na doença periodontal (CARRANZA, 2004).

A doença periodontal é ainda frequentemente associada à alterações sistêmicas. Estudos recentes vem relacionando a doença periodontal ao aumento na incidência de doenças sistêmicas como a esclerose e acidentes vasculares, nas quais o processo inflamatório possui um papel importante (BECK, et al., 1998). Ela também está altamente indicada como fator de risco à outras inflamações crônicas como a síndrome metabólica, diabetes e artrite reumatóide (TONETTI, DYKE, 2013).

Estas confirmações evidenciam uma cascata de ativação celular, que ligam a diabetes à doença periodontal, inflamação sistêmica, e aterosclerose. De fato, estudos sugerem que o tratamento da doença periodontal melhorou o controle glicêmico em indivíduos diabéticos, medida pela redução da hemoglobina glicada, muitos trabalhos

comprovam esta correlação e sublinham um vínculo indissolúvel entre diabetes e a resposta inflamatória (GROSSI, et al., 1997).

Até recentemente, o estudo da patogênese da periodontite concentrava-se no papel da infecção bacteriana, porém, nas últimas duas décadas, tem havido um crescente interesse na resposta do hospedeiro como um fator que impulsiona a doença periodontal. Compreende-se agora que a patogênese da periodontite envolve tanto a resposta imune inata quanto a resposta imune adquirida (PAGE, 1991; Kornman 1997). A resposta inicial à infecção bacteriana é uma reação inflamatória local que ativa o sistema imune inato. A resposta inflamatória resulta na liberação de uma variedade de citocinas e outros mediadores da inflamação que recrutam células inflamatórias para o tecido gengival e propagam a reação inflamatória no local. A propagação da inflamação do tecido conjuntivo adjacente conduz à destruição do tecido conjuntivo e do osso alveolar, caracterizando o sinal cardinal de doença periodontal (GRAVES, 1999).

Embora possam parecer semelhantes, as respostas inflamatórias e imunológicas no tecido periodontal são muito diferentes do que as observadas em outras partes do corpo. Isto se deve, principalmente, à anatomia original do periodonto e o caráter único da infecção. O tecido conjuntivo do periodonto é separado da cavidade oral por um epitélio de junção fino e permeável que possui uma marcante dinâmica de células e de fluídos que permitem o fluxo de toxinas bacterianas e mediadores inflamatórios. Além disso, o processo defensivo no periodonto ocorre em resposta a um número elevado de organismos que residem no biofilme dental (RODRIGUEZ, GUNSOLLEY, XU, 2013). Isto

contrasta com a maioria das outras infecções onde o hospedeiro responde à apenas um agente infeccioso (LISTGARTEN, 1986).

O principal objetivo da resposta do hospedeiro é combater os patógenos invasores. Em algumas doenças crônicas, tais como periodontite, esta resposta inflamatória é uma parte do problema, visto que as bactérias invasoras podem causar danos no tecido periodontal direta, através de proteinases e endotoxinas, ou indiretamente, provocando uma resposta do hospedeiro. O processo inflamatório que ocorre na doença periodontal é caracterizado pela infiltração de leucócitos, que limitam o nível de invasão bacteriana e, ao mesmo tempo, pode ser prejudicial para o tecido, há uma série de fatores que promovem o recrutamento de leucócitos, incluindo: produtos bacterianos, citocinas, quimiocinas, os mediadores de lipídeos e o sistema complemento (PAGE, et al., 1997).

Além da invasão leucocitária no infiltrado inflamatório, as células que residem no periodonto normal, incluindo fibroblastos, células juncionais epiteliais e do endotélio vascular, que no periodonto saudável mantem a homeostase, podem ser desviadas por exposição à agentes bacterianos, tais como os lipopolissacárideos (LPS), citocinas como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), ou prostaglandina E2 (PGE-2) e tornam-se grandes participantes na destruição dos tecidos (PAGE, 1991; HUNG, 2013).

Também suspeita-se que a progressão da doença é devido à uma combinação de vários fatores, incluindo a presença de patógenos característicos do periodonto, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, matriz metaloproteinases (MMPs), a prostaglandina PGE-2, e os baixos níveis de interleucina-10 (IL 10), fator de crescimento

(TGF- β), e inibidores de metaloproteinases (TIMP). Neste conceito, é claro que o equilíbrio das citocinas determina se a destruição do tecido ocorre ou se a homeostase é mantida (GEMMELL, YAMAZAKI, SEYMOUR, 2002).

A primeira evidência conclusiva de que a resposta do hospedeiro desempenhou um papel importante na destruição periodontal foi demonstrado em cães beagles nos quais foi administrado um inibidor da ciclooxigenase (flurbiprofeno) que reduziu a quantidade de perda óssea causada por doença periodontal (WILLIAMS, JEFFCOAT, KAPLAN, 1985). Em outros relatórios, a inibição da IL-1 e TNF- α reduziu o recrutamento de células inflamatórias (linfócitos e monócitos) em direção ao periodonto (WANG, et al., 2013), como resultado, houve uma diminuição na perda de inserção periodontal e reabsorção óssea (GRAVES, 1998).

Um dos componentes críticos da resposta do hospedeiro é uma família de receptores denominados de receptores Toll (TLRs) que detectam a presença de bactérias. A ativação da resposta imune inata por meio da ligação de vários componentes bacterianos como: peptídeoglicanos, LPS, flagelina, e de DNA bacterianos com os TLRs resultam na produção de citocinas e quimiocinas. Uma vez que os TLRs são ativados, uma cascata de sinalização intracelular é estimulada e isso leva à ativação de fatores de transcrição tais como o fator nuclear (NF- κ B), o ativador de proteína 1 (AP-1) e p38 e a produção de várias citocinas, muitas das quais, que direta ou indiretamente, estimulam a formação de osteoclastos (DELIMA, et al., 2001).

Paradoxalmente, segundo Caton e Ryan (2011), a resposta inflamatória, que é essencialmente protetora, é responsável por grande

parte do colapso dos tecidos periodontais, moles e duros. A doença periodontal é caracterizada por altas concentrações de MMPs, citocinas, e prostaglandinas, nos tecidos periodontais, ao passo que a saúde periodontal é caracterizada pelo contrário. O objetivo da terapia moduladora do hospedeiro é restaurar o equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios ou destrutivos e mediadores anti-inflamatórios ou de proteção, encontrados em indivíduos saudáveis.

Os tratamentos da doença periodontal visam reduzir a infecção em bolsas de rasa ou média profundidade com uma combinação de raspagem não-cirúrgica e alisamento radicular (RAR) e cuidado domiciliar do paciente, ou a redução cirúrgica de bolsas profundas para que o RAR e a higienização do paciente possam manter a saúde da bolsa. O atual padrão não-cirúrgico da terapia é o RAR, um procedimento mecânico que remove o cálculo e a placa subgengival. O RAR tem a vantagem de ser um tratamento localizado, mas nem sempre elimina as bactérias patogênicas devido à sua presença nos tecidos periodontais, ou no caso de bolsas profundas, sua inacessibilidade à instrumentação (SOUTHARD, GODOWSKI, 1998). Os resultados da terapia RAR foram recentemente revisados (PAGE, DEROUEN; GREENSTEIN, 1992) e os pesquisadores concluíram que as respostas ao RAR são dependentes da profundidade da bolsa, extensão e tipo de defeito ósseo, a habilidade do profissional, duração da terapia e a adesão do paciente.

Outra abordagem no tratamento da doença periodontal é a administração local ou sistêmica de fármacos, como anti-inflamatórios e antibióticos que podem também ser associados ao tratamento cirúrgico ou não-cirúrgico. O emprego de fórmulas farmacêuticas no tratamento

da doença periodontal, assim como em qualquer outra doença, assume algumas desvantagens, como resistência microbiana e efeitos colaterais (CARRANZA, 2007). Considerando isto, estudos vêm sendo realizados com o objetivo de encontrar uma droga que trate a periodontite com eficácia e mínimos efeitos adversos e através de diferentes vias de administração.

Terapias alternativas têm sido estudadas e mostrando-se eficazes como coadjuvantes no tratamento de diversas enfermidades (JUIZ, et al., 2010), entre elas, a doença periodontal. Estão descritos na literatura inúmeros estudos que mostram a efetividade da ação medicinal de diversas plantas, como a *Polygala paniculata linneu* (polygalaceae), um pequeno arbusto nativo e facilmente encontrado na costa atlântica brasileira, esta planta é popularmente conhecida como “barba de São João”, “bromil”, “vassourinha branca” ou “mimosa” (NEWALL et al., 1996). É tradicionalmente usada na medicina popular para o tratamento de diversas doenças inflamatórias, como asma, bronquite, artrite, dor estomacal, diarreia e outras patologias que incluem distúrbios dos rins (NEWALL et al., 1996). Efeitos anti-inflamatórios e anti-espasmódicos foram testados também por Kou et al (2003) e El Sayah (1999), respectivamente, em algumas espécies de *Polygala*.

Estudos anteriores que visaram identificar fitoquímicos em diferentes gêneros de *Polygala* conseguiram obter diversos compostos, incluindo liganas citotóxicas (DALL'ACQUA et al., 2002), saponinas (CHUNG et al., 2002), xantonas, cumarinas e flavonóides (PINHEIRO et al., 1998). Da mesma forma, Cristiano et al (2003) relataram a caracterização de xantonas, a cumarina, o flavonol rutina e dois esteróis, espinasterol e Delta 25-espinasterol, de *P. paniculata linneu*. Além disso,

vários estudos realizados com extratos de origem vegetal têm identificado compostos com atividade gastroprotetora: como cumarinas e/ou flavonóides (KONTUREK et al., 1986; MOTILVA et al., 1994, REYES et al., 1996, RAO et al., 1997; BLANKSON et al., 2000; GONZALEZ & STASI et al., 2002; BIGUETTI et al., 2005; BRZOZOWSKI et al., 2005; ZAYACHKIVSKA et al., 2005).

Um estudo realizado em 2007, concluiu que o extrato hidroalcolico de *Polygala Paniculata* inibiu consideravelmente as lesões da mucosa gástrica, induzida pelo etanol, numa proporção de 70%. Além disso, a administração intraduodenal do extrato não alterou a acidez estomacal ou o volume de ácido gástrico secretado. Isto sugere que a ação gastroprotetora do extrato de *Polygala* não está envolvida com a inibição ou diminuição da secreção de ácido gástrico, mas sim com um aumento e amplificação na capacidade de manutenção da produção e secreção de muco protetor da mucosa gástrica (LAPA et al., 2007) .

Para descobrir se a *Polygala fallax* tinha ação anti-inflamatória, Kou et al., (2003) fizeram uma série de experimentos incluindo a indução de inflamação aguda em ratos por meio de histamina ou xileno. Os resultados mostraram que o extrato da planta inibe significativamente o aumento da permeabilidade capilar induzida pela histamina e diminui o inchaço induzido pelo xileno, sugerindo dessa forma que a *Polygala fallax* inibe o processo de inflamação.

Já El Sayah et al., (1999) descobriram que a *Polygala cyparissias* inibe a contração induzida pela acetilcolina, histamina e bradicinina na traquéia de cobaias. Com esses resultados e os outros estudos sobre essa espécie de planta, os autores confirmaram que a

Polygala cyparissias antagoniza de forma não competitiva e de maneira reversível às contrações induzidas por mediadores químicos da inflamação, podendo explicar dessa forma, o uso medicinal da planta no tratamento da inflamação, asma e alergias.

Lapa et al., (2009) estudaram em ratos os efeitos anti-nociceptivos do extrato de *Polygala paniculata*, utilizando modelos comportamentais de dor química (ácido acético, formalina) e térmica (teste de retirada da cauda e teste da placa quente), ou pelo comportamento da mordida após a administração intratecal de agonistas ionotrópicos ou metabotrópicos de receptores glutamatérgicos, citocinas como a interleucina-1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Como resultado, pôde-se verificar que o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico envolve uma interação com receptores glutamatérgicos (através dos receptores NMDA) ou do sistema de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α).

A possibilidade de uso de terapias alternativas no tratamento de doenças com alta taxa de incidência, vem sofrendo grande expansão tanto em medicina como em odontologia. Atualmente os estudos com fitoterápicos estão voltados para estas lesões mais comuns em boca, como as aftas e as periodontopatias, como gengivite, periodontite e pericoronarite (PAIXÃO et al., 2002).

Muitos trabalhos sugerem que o efeito sinérgico das ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antimicrobianas das plantas medicinais são muito úteis no tratamento da doença periodontal. Assim, o uso de plantas pode resultar na redução do número de microrganismos responsáveis pela destruição dos tecidos de sustentação do elemento

dental (IAUK et al., 2003; LEE e CHUNG, 2004; BAKRI et al., 2005; FERES et al., 2005).

Feres et al., (2005) avaliou o efeito da própolis em amostras de saliva coletadas de pacientes com doença periodontal. A própolis agiria de forma a causar bacteriólise parcial devido à ruptura da parede celular e desorganização da membrana plasmática bacteriana, bem como inibição de síntese protéica, os pesquisadores sugerem que esta substância poderia ser usada terapeuticamente no controle do crescimento da microbiota oral. No estudo de Gebara et al., (2002), a própolis também mostrou atividade antimicrobiana em microrganismos envolvidos no desenvolvimento da periodontite, principalmente em cepas de *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *P. melaninogenica*, *P. gingivalis*, *Capnocytophaga gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*.

Botelho et al., (2007) utilizaram *Lippiasidoides* e a *Myracrodruonurundeuva* no tratamento da doença periodontal e demonstraram que essas plantas possuem efeitos anti-inflamatórios e anti-infecciosos, e por isso ajudam na redução da perda óssea alveolar, também foi demonstrado redução dos níveis das citocinas (TNF- α , IL-1 β) no tecido gengival e redução do crescimento de microorganismos no periodonto. Esses resultados foram observados com a utilização das duas plantas, porém com maior intensidade no grupo onde elas foram utilizadas juntas.

Recentemente, catequinas do chá-verde apresentaram efeito antimicrobiano contra *Porphyromonas Gingivalis* e *Prevotella sp.* quando utilizadas in vitro, na concentração de 1 mg/ml. A administração desse composto, diretamente dentro da bolsa periodontal usando tiras de

celulose de liberação lenta, foi efetiva na melhora da saúde do periodonto (HIRASAWA, et al., 2002).

Outra planta que também demonstrou efetividade em reduzir a reabsorção óssea causada pela doença periodontal induzida em ratos foi a *Cannabis ativa* (NAPIMOGA et al., 2009). Foi demonstrado que no grupo onde a planta foi administrada houve uma diminuição da perda de volume ósseo na região de furca dos dentes que sofreram a indução periodontal, além disso, também foi observada redução significativa no acúmulo de neutrófilos no tecido gengival. Resultados semelhantes foram obtidos por Benatti et al., (2012) que realizaram experimentos com o extrato de *Mikania laevigata* e observaram uma diminuição na migração de neutrófilos e, conseqüentemente, da inflamação no tecido gengival e uma menor perda óssea na furca, principalmente pela redução da liberação de fatores reguladores dos osteoclastos.

A andiroba é uma planta cujo óleo é atribuído diversas propriedades terapêuticas, entre elas, atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas. No estudo realizado, foi identificada uma diferença significativa no número de células inflamatórias encontradas no grupo controle quando comparado ao grupo tratado com o óleo de andiroba onde o número foi bem menor. Porém na análise histológica, não houve diferença entre os grupos em relação à mensuração entre a junção cimento-esmalte até a crista óssea, talvez pelo curto tempo de análise após a aplicação da substância. Sugeriu-se que administrada sistemicamente, a planta induziu bom resultado, provavelmente na forma tópica ou dentro de dentifrícios, onde os efeitos podem ser muito melhores (CARMONA et al., 2013).

Até o momento não temos estudos realizados que demonstrem que o extrato de *Polygala paniculata* é ou não efetivo no tratamento da doença periodontal, porém há muitos estudos finalizados e em andamento que analisaram a sua propriedade anti-inflamatória, gastroprotetora, anti-nociceptiva sugerindo desta forma, que a mesma pode ter um efeito positivo e até mesmo de destaque no tratamento da doença periodontal.

5 RESULTADOS

Os dados obtidos e representados (fig. 5) demonstram que a doença periodontal foi induzida e determinou uma perda óssea no grupo controle e no grupo que recebeu o extrato na concentração de 10 mg/Kg. O tratamento com *P. paniculata* auxiliou de forma significativa a cicatrização do tecido periodontal na face mesial (A) quando foi administrada na dose de 1 mg/Kg. Na face mesial (A) observou-se uma tendência a significância para dose de 0,1 mg/kg. Curiosamente os resultados obtidos na face mesial com as doses de 0,1 e 1 mg/kg não se repetiram na face distal (F

Mesial

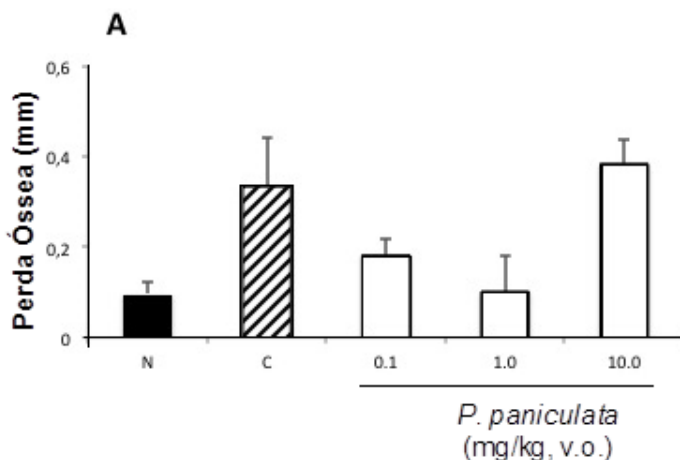


Figura 5. Efeitos induzidos pelo tratamento (7 dias) com diferentes concentrações de *P. paniculata*, administrada duas vezes ao dia (8:00 e 17:00 hs) pelo método da gavagem, na perda óssea causada pela doença periodontal induzida em ratos. (A) representa a face mesial..

Os dados são expressos como média \pm e.p.m. (A). $P > 0,05$ em todas as concentrações.

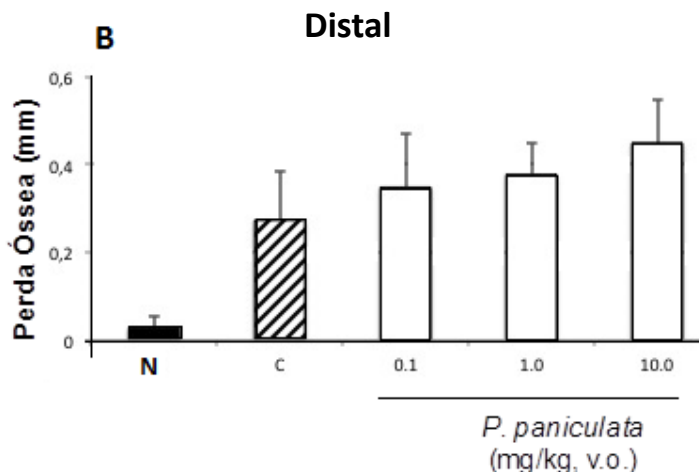


Figura 6 Efeitos induzidos pelo tratamento (7 dias) com diferentes concentrações de *P. paniculata*, administrada duas vezes ao dia (8:00 e 17:00 hs) pelo método da gavagem, na perda óssea causada pela doença periodontal induzida em ratos. (B) representa a face distal. Os dados são expressos como média \pm e.p.m. (A). $P > 0,05$ em todas as concentrações.

6 DISCUSSÃO

Polygala Paniculata Linneu é uma planta de tamanho pequeno, encontrada em toda a costa atlântica Brasileira. Conhecida, popularmente, por “barba-de-São-Joaô”, “vassourinha branca” ou “mimosa”. É tradicionalmente usada, na cultura popular, para o tratamento de doenças como: Asma, bronquite, dor no estômago e artrite (NEWALL et al, 1996). Na literatura são encontrados também estudos que mostram a efetividade do extrato como anti-depressivo (BETTIO et al, 2011), anti-fúngico (JOHANN et al, 2011) e também efeito gastroprotetor como demonstrado por Lapa (2007).

Estudos anteriores demonstraram a veracidade da propriedade anti-inflamatória do gênero *Polygala*, Kou (2003) demonstrou através de uma série de experimentos clínicos que o extrato de *Polygala Fallax* pôde inibir o aumento na permeabilidade capilar induzido por histamina, em ratos, assim como diminuir o inchaço provocado por xileno e dilatar micro-vasos, indicando que o extrato têm capacidade de revigorar a micro-circulação e inibir o processo inflamatório. El Sayah (1999) encontrou, cientificamente, comprovações de que o extrato de *Polygala Cyparissias* possui capacidade de antagonizar, de forma não competitiva, mas reversível, as contrações induzidas por mediadores inflamatórios químicos, na traqueia de cobaias in vitro. Assim, estes resultados poderiam explicar, pelo menos em parte, o uso medicinal desta planta no tratamento de processos inflamatórios como asma e alergia.

O extrato alvo deste trabalho, desperta muito interesse de estudo já que além da atividade anti-inflamatória já comprovada, ele apresenta

ação gastroprotetora na medida que aumenta e amplifica a capacidade de manutenção da produção e secreção do muco protetor gástrico além de possuir interação com receptores glutamatérgicos (NMDA) ou do sistema de citocinas pró-inflamatórias, caracterizando também ação nociceptiva (LAPA et al., 2007,2009)

Este trabalho, em conjunto com os demais citados, sugere que o extrato de *Polygala*, nesse caso, *Polygala Paniculata*, possui capacidade anti-inflamatória e pode auxiliar também no tratamento da doença periodontal. No presente estudo, o extrato de *Poligala paniculata* só foi capaz de inibir a perda óssea na face mesial e não na face distal, quando administrado na dose de 1,0 mg/kg. O fato curioso foi que a inibição da perda óssea não ocorreu na face distal, tal fato pode ter ocorrido por limitações na detecção da perda óssea (método de imagem usado) ou ainda por erro experimental de leitura da perda óssea detectada nas radiografias. A avaliação das cristas óssea por radiografias periapicais, que além de dar um panorama apenas bidimensional, é uma avaliação meticulosa e subjetiva, pode variar de avaliador para avaliador podendo proporcionar resultados falso positivo e negativo. Outro quesito mencionável é a diferença na altura da crista óssea mesial e distal, sendo a margem distal mais alta que a mesial. Podemos apontar ainda a necessidade de uma avaliação mais aprofundada das amostras, como a análise histoquímica, porém a principal explicação é centrada no fato do tratamento ter sido realizado num período curto de tempo (7 dias) após a indução da doença, tempo insuficiente para que a própria resposta inflamatória se instale completamente e principalmente pra que se obtenha reparo ósseo, ainda mais reparo ósseo detectável através de radiografias.

Oliveira (2014) utilizou o mesmo método de pesquisa para avaliar o tratamento com *P. Paniculata*, porém as amostras foram avaliadas 15 dias após a administração do extrato. Os resultados obtidos demonstraram que a doença periodontal foi induzida e determinou perda óssea significativa no grupo controle, o tratamento foi bastante efetivo nas doses de 1 mg/Kg e 10 mg/Kg , no que se refere à face mesial. Já a face distal obteve apenas tendência a significância estatística na dose de 10 mg/kg. A diferença na altura entre as cristas ósseas distal e mesial foi considerada a causadora da diferença. Este estudo obteve resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo e discutidos acima, devendo-se considerar que nossas avaliações foram feitas sete dias após a administração do extrato de *Poligala paniculata*.

Na doença periodontal além da inflamação temos outro fator importante a considerar e que está diretamente associada à infecção bacteriana, que provoca uma resposta inflamatória acentuada por parte do hospedeiro, inflamação esta que se torna crônica e influencia diretamente a perda óssea periodontal. A permanência da inflamação afetará o processo regenerativo dos tecidos mesmo que sejam utilizados fatores de crescimento e agentes osteogênicos na terapia. Logicamente, a resposta inflamatória deve ser controlada antes de se pensar em prevenção à perda óssea ou estimulação do processo regenerativo. (THOMAS e PULEO, 2011)

Sabe-se da existência de diversos moduladores pró-inflamatórios, no periodonto, durante o período no qual a doença periodontal está estabelecida. O objetivo então da terapia moduladora do hospedeiro é restaurar o equilíbrio entre mediadores pró e anti-

inflamatórios que encontram-se em descompasso nos sítios com doença periodontal (CATON, RYAN, 2011).

A utilização de terapias quimioterápicas está indicada não em todos os casos de doença periodontal, mas especialmente na doença periodontal recorrente, onde a terapia cirúrgica e não-cirúrgica não conseguiu restaurar a saúde dos tecidos periodontais. Inúmeros estudos tentam comprovar a ação de diferentes classes farmacêuticas como adjunto no tratamento da doença periodontal recorrente. Os antimicrobianos como o metronizadol e doxyciclina, enxaguantes orais como a clorexidina e também anti-inflamatórios não esteroidais como ibuprofeno foram e são alvo de estudos devido a consistência teórica, porém ainda são necessários trabalhos com avaliação prolongada e de análise profunda de dados, pois os estudos relatados na literatura são ainda iniciais e muitos sem consistência (HEASMAN, 1988; REDDY, 2003; KARAKAWA et al., 2010). É sempre válido destacar que o uso crônico desses medicamentos causam diversos efeitos adversos, como desconforto gástrico e até mesmo úlceras, resistência microbiana, náuseas, manchamento dos dentes, alteração de paladar, xerostomia, entre outros.

Muitos medicamentos complementares, principalmente, medicamentos fitoterápicos, tem uma longa história de uso tradicional. No entanto, a maioria são de eficácia não comprovada pelos padrões atuais, ou seja, sem ensaios clínicos randomizados bem delineados, já que uma história de uso tradicional não compreende uma avaliação adequada de segurança. Porém, a falta de evidência não significa necessariamente que os medicamentos complementares não têm eficácia ou não são seguros, e sim que a investigação clínica e a extensa

vigilância do uso desses medicamentos ainda não foram realizados. A falta de informações bem definidas dos medicamentos complementares naturais é uma grande perda para a sociedade moderna, que convive diariamente com efeitos adversos grandiosos e gasta boa quantia do seu rendimento em medicação tradicional (BARNES, 2003).

Tendo em vista o efeito das drogas anti-inflamatórias sobre o processo inflamatório e os indícios de grande significância de que o extrato de *P. Paniculata* apresenta forte teor anti-inflamatório, é razoável que se espere que a solução hidroalcoólica aja na resposta inflamatória também na doença periodontal, atuando como coadjuvante no tratamento, e ainda apresentando vantagens em relação às terapias já existentes como a ação gastroprotetora e analgésica, porém estudos futuros e bem delineados ainda são necessários para que se obtenha respostas que comprovem efetivamente a sua influência na prevenção da perda óssea induzida por doença periodontal.

7 CONCLUSÃO

A relação entre a resposta do hospedeiro e a biologia óssea é complexa. A inflamação, reparo e regeneração são processos que ocorrem em um contexto temporal e físico, específico e coreografado. Estes processos são modificados e ditados por circunstâncias, tais como a infecção. Uma melhor compreensão destas associações irá permitir a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novas intervenções que interfiram no processo inflamatório e na reabsorção e regeneração óssea (THOMAS E PULEO, 2011).

Este trabalho apesar de não apresentar significância estatística em todas as doses testadas, mostra uma tendência para aceitação do extrato de *P. Paniculata* como agente modulador da inflamação, sendo necessários estudos com quantificação, qualificação e métodos mais aprofundados de análise das amostras, durante maior período de tempo para que se determine o papel do extrato no processo inflamatório presente na doença periodontal, bem como seus efeitos adversos.

8 REFERÊNCIAS

ADRIAENS, PA, DE BOEVER, JA, LOESCHE, W.J. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. **Journal of Periodontology**, v.59, 1988.

ALBUQUERQUE, BN et al. Terapia de manutenção periodontal e avaliação do nível de cooperação dos indivíduos. **Perionews**, São Paulo, v. 5, n. 6, p.605-610, dez. 2011.

BAKRI, IM; DOUGLAS, CWI. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 50, n. 7, p. 645-651, jul. 2005.

BARNES, J. Quality, Efficacy and Safety of Complementary Medicines: Fashions, Facts and the Future. Part II: Efficacy and Safety. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Londres, v.55, n.4, p 331-30, 2003.

BASCONES-MARTINEZ A, *et al.* Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Madrid, p. 722-729, set, 2011.

BECK, JD, *et al.* Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? **Annals of Periodontology**, v.3, p. 127-141, 1998.

BENATTI, BB *et al.* Effects of a Mikania laevigata extract on bone resorption and RANKL expression during experimental periodontitis in rats. **Journal of applied oral Science**, Bauru, v. 20, n. 3, p. 340-346, mai.-jun. 2012.

BETTIO, L *et al.* Antidepressant-like effect of extract from *Polygala paniculata*: involvement of the monoaminergic systems. **Pharmaceutical Biology**. V.49, n.12, p. 1277-1285, dez 2011.

BONTA, Y. *et al.* Rapid identification of periodontal pathogens in subgingival plaque: comparison of indirect immunofluorescence microscopy with bacterial culture for detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Journal of Dentistry Research**, v.64, p. 793–798, jun, 1985.

BOTELHO MA, *et al.* Lippiasidoides and Myracrodruonurundeuva gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 113, n. 3, p. 471–478, set. 2007.

BROWN, L. JACKSON, *et al.* Early-onset periodontitis: progression of attachment loss during 6 years. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v.67, n.10, p. 968-975, 1996.

CARMONA, GB *et al.* Effect of andiroba oil on periodontitis in Wistar rats. **Acta cirúrgica brasileira**, São Paulo, v. 28, n. 6, p. 430-434, jun. 2013.

CARRANZA JR, F.A, NEWMAN M.G.; TAKEI HH. **Periodontia clínica**. 9 e.d. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004.

CATON J; RYAN ME .Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline. **Journal of Pharmacological Research**, v.63, p. 114-120, 2011.

CHRISTERSSON L, *et al.* Subgingival Distribution of Periodontal Pathogenic

Microorganisms in Adult Periodontitis. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v.63, n.5, p. 418-425, fev, 1992.

DELIMA A J. *et al.* Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, n. 3, p. 233–240, 2001.

DONLEY, C. L., R. Badovinac, S. Sapir, L. Shapira, Y. Hour, A. Kantarci, M. L. Warbington, S. Dibart, T. E. Van Dyke, H. L. Needleman, N. Karimbux, and E. Bimstein. IgG antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* and clinical measures in children. **Journal of Periodontology**, v.75, p. 221-228, 2004.

DURATE PM, Gurgel BCD, Sallum AW, Filho GN, Enilson and Nociti Jr. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen deficient rats. **Journal of Periodontology**, v.76, p. 107-114, 2005.

EL SAYAH, M *et al.* In vitro effect of the extract and the 1,7-dihydroxy-2,3-dimethoxy xanthone from *Polygala cyparissias* on the contractions induced by inflammatory mediators and ovalbumin in normal and actively sensitised trachea from guinea pig. **Inflammation research**, Basel, v. 48, n. 4, p. 218-223, abr. 1999.

EL SAYAH, M *et al.* In vitro effect of the extract and the 1,7-dihydroxy-2,3-dimethoxy xanthone from *Polygala cyparissias* on the contractions induced by inflammatory mediators and ovalbumin in normal and actively sensitised trachea from guinea pig. **Inflammation research**, Basel, v. 48, n. 4, p. 218-223, abr. 1999.

FERES, M et al., In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. **Journal of the International Academy of Periodontology**, Bristol, v. 7, n. 3, p. 90-96, 2005.

GE XIUCHUN, Rodriguez R, Trinh M, Gunsolley J, Xu P. Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. **PLoS ONE**, v.8, n.6, e65520, 2013.

GEBARA, ECE; LIMA, LA; MAYER, MPA. Própolis antimicrobial activity against periodontopathic bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 365-369, out.-dez. 2002.

GEMMEL E., Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v.13, n.1, p. 17–34, 2002.

GOLUB LM, *et al.* Adjunctive treatment with substantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, p. 146-156, 2008.

GRAVES D T, *et al.* Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 69, n. 12, p. 1419–1425, 1998.

GRAVES DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. **Clinical Infectious Diseases**, v.28, n.3, p. 482–490,1999.

GREENSTEIN, G.Periodontal Response to Mechanical Non-Surgical Therapy: A Review, **Journal of Periodontology**, v. 63, n.2, p. 118-130, feb 1992.

GROSSI, SG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. **Journal of Periodontology**, v.68, p. 713-719, 1997.

HART, G. T., *et al.* Quantitative gene expression profiling implicates genes for susceptibility and resistance to alveolar bone loss. **Infection and Immunity**, v.72, p. 4471-4479, 2004.

HEASMAN PA, Offenbacher S, Collins JG, Edwards G and Seymour RA.Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.20, p. 732-738, 1993.

HEASMAN PA, SEYMOUR RA. An association between long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and severity of periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 17,p. 654-658, 1990.

HELLDEN LB, LISTGARTEN MA, LINDHE J. The effect of tetracycline and /orScaling on human periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology** , v.6, n. 222, p. 30,1979.

HIRASAWA, M. et al. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: a clinical pilot study.

Journal of Periodontal Research, United Kingdom, v.37, p.433–438, 2002.

HIRSCH RS, CLARKE NG. Infection and periodontal diseases. **The Journal of Infectious Disease**; v.11, p. 707-715, 1989.

HOMAR JC. **Medicinas complementarias o alternativas? Un dilema para el sistema público**. Atención Primaria 35, p. 389-391, 2005.

HUNG S L. Stimulatory effects of glucose and lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis* on the secretion of inflammatory mediators from human macrophages. **Journal of Periodontology**, 2013.

IAUK, L. *et al.* Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. **Phytotherapy Research**, Londres, v. 17, n. 6, p. 599-604, jun. 2003.

JOHANN, S *et al.* Antifungal activity of five species of *Polygala*. **Brazilian Journal of Microbiology**, Brasil, v.42, n.3, p.1065-1075, jul 2011.

KALDAHL, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P. & Dyer, J. K. Longterm evaluation of periodontal therapy: incidence of sites breaking down. **Journal of Clinical Periodontology**, v.76, p. 103–108, 1996.

KALDAHL, WB. *et al.* Long term evaluation of periodontal therapy: incidence of sites breaking down. **Journal of Clinical Periodontology**, v.76, p.103–108, 1996.

KARAKAWAL, A *et al.* Inhibitory Mechanism of Non—steroidal Anti—inflammatory Drugs on Osteoclast Differentiation and Activation.

Journal of oral biosciense. v.52, n.2, p.119-124, 2004.

KESIC, LJILJANA *et al.* **Microbial Etiology of Periodontal Disease** – MINI REVIEW. Facta Universitatis: Medicine and Biology, Belgrado, v. 15, n. 1, p.1-6, 2008. Disponível em: <<http://facta.junis.ni.ac.rs/mab/mab200801/mab200801-01.pdf>>. Acesso em: 27 jun. 2013.

KORNMAN KS, PAGE RC, TONETTI MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontology** 2000, v.14, v.33, p. 53, 1997.

KOU, J *et al.* Blood-activating and anti-inflammatory actions of Polygala fallax. **Zhongyaocai, Kuang-Chou Shih**, v. 26, n.4, p. 268-271, abr. 2003

LAPA, FR *et al.* Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from Polygala paniculata L. in mice. **Basic and clinical pharmacology and toxicology**, Copenhagen, v. 104, n. 4, p. 306-315, abr. 2009.

LAPA, FR *et al.* Gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract obtained from Polygala paniculata L. in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Londres, n. 59, p. 1413-1419, 2007.

LEE, JH; CHUNG, MS. In vitro anti-adhesive activity of an acidic polysaccharide from Panax ginseng on Porphyromonas gingivalis binding to erythrocytes. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 70, n. 6, p. 566- 568, jun. 2004.

LINDHE, J, KARRING, T.. A anatomia do Periodonto. In: LINDHE, J, KARRING, T,

LANG, N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010. cap 1, p. 720.

LINDHE, J, KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5 e.d. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. cap 1, p. 1-41.

LINDHE, J, NYMAN, S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v.11, p. 504–514, 1984.

LINDHE, J; NYMAN, S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v.11, p. 504–514, 1984.

LISTGARTEN M A. Pathogenesis of periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.13, n. 5, p.418–430, 1986

LOE H. Principles of aetiology and pathogenesis governing the treatment of periodontal disease. **International Dental Journal**, v.33, p. 119-126, 1983.

LOESCHE, W. J., and N. S. Grossman. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. **Clinical Microbiology Review**, v.14, p. 727-752, 2001.

LOESCHE, WJ.; GROSSMAN, NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. **Clinical microbiology reviews**, v.14, n.4: p. 727-752, 2001.

MCARTHUR WP, *et al.* Modulation of colonization by black-pigmented *Bacteroides* species in squirrel monkeys by immunization

with *Bacteroides gingivalis*. **Infection and Immunity**; v.57, p. 2313-231, fev, 1989.

MEOTTI, FC. *et al.* Antinociceptive properties of coumarins, steroid and dihydrostyryl-2-pyrones from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 58, n. 1, p. 107-12, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16393470>>. Acesso em: 5 Jun. 2013.

MOORE, W. E. C.; MOORE, LVH. The bacteria of periodontal diseases. **Periodontology** 2000, v.5, n.1: p. 66-77, 1994.

MYOUNG H, PARK JY, CHOUNG PH. Effects of a bisphosphonate on the expression of bone specific genes after autogenous free bone grafting in rats, **Journal of Periodontology Research**, v.36: p.244-251, 2001.

NAPIMOGA, MH. *et al.* Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. **International immunopharmacology**, Amsterdam, v. 9, n. 2, p. 216-222, fev. 2009.

OFFENBACHER S, Odle BM, Braswell LD, Johnson HG, Hall CM, et al. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. **Journal of Periodontology Research**, v.24, p. 63-74, 1989.

OLIVEIRA, GB. Influência do tratamento com extrato de *Polygala paniculata* na doença periodontal em ratos. Trabalho de Conclusão de Curso da Universidade Federal de Santa Catarina. Repositório UFSC, Agosto, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/123447>. Acesso em fevereiro, 2015.

PAGE R C, *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontology** **2000**, v.1997, n.14, p. 216–248, 1997.

PAGE R C. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, v.26, n. 3, p. 230–242, 1991

PAGE RC, SCHROEDER HE. Periodontitis in Man and Other Animals. A Comparative Review. Basel: **Karger**; 1982.

PAGE RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, v.26, n.3, p. 230–242, 1991.

PAGE, RC; DEROUEN, TA. Design issues specific to studies of periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v.27, n. 4, p. 395-404, Jul 1992.

PAIXÃO, CCB et al. Medicinal plants use in oral diseases. **Odontologia clínico-científica**, Recife, v. 1, n. 1, p. 23-27, jan.-abr. 2002.

Paulo J. L. Juiz, Reinaldo J. C. Alves, Tânia F. Barros. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.1, p. 134-139, Jan/Mar 2010.

RATES, S.M.K. **Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia**. Revista brasileira de farmacognosia, Maringá, v. 11, n. 2, 2001. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-

695X2001000200001&lng=en&nrm=iso>.Acess
ado em 12 Oct. 2014

SOUTHARD, GL; GODOWSKI, KC. Subgingival controlled release of antimicrobial agents in the treatment of periodontal disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.9, p.239–253, 1998.

THOMAS MV, PULEO DA. Infection, Inflammation, and Bone Regeneration: a Paradoxical Relationship. **Journal of dental research**, v.90, p.1052-1061, set 2011.

THOMSON RG. Modulating the host response as an adjunctive treatment

TONETTI MS, VAN DYKE TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v.4, supplement 14:S24–S29, 2013.

TUNKEL J, HEINECKE A, FLEMMING TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.29, n.72, p.81, 2002.

VAN DER WEIJDEGA, TIMMERMAN MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.29, n.55, p.71, 2002.

VAN WINKELHOFFAJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in Periodontics. **Periodontology 2000**, v.10, n.45, p.78, 1996.

WANG J, J. Qi, H. Zhao, et al., Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease. **Scientific Reports**, v. 3, Article ID 1843, 2013.

WILLIAMS R C, M. K. Jeffcoat, M. L. Kaplan. Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. **Science**, v. 227, n. 4687, p. 640–642, 1985.

WOLFF L, DAHLEN G, AEPPLI D. Bacteria as risk markers for periodontitis. **Journal of Periodontology**, Indianapolis, v.65, p. 498-510, 1994.